

JARI JALAVA

dosentti, johtava asiantuntija
THL, infektio- ja tartuntatauti- ja
rokotukset -yksikkö

EIJA HILTUNEN-BACK

dosentti, iho- ja sukupuolitautilien
erikoislääkäri
HUS, Tulehduskeskus, Iho- ja
allergiasairaalat

KIRJALLISUUTTA

- 1 Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Tartuntatautirekisteri. <http://www3.ktl.fi>
- 2 Hiltunen-Back E, Puolakkainen M. Oireettomuus yleistä tippurissa ja klamydiassa. Suom Lääkäril 2018;73:45–48.
- 3 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Sukupuolitautilien Vastustamisyhdistys ry:n asettama työryhmä. Seksitaudit. Käypä hoito -suositus 8.5.2018. www.kaypahoito.fi
- 4 Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M ym. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. PLoS Med 2017;14:e1002344
- 5 WHO. Gonococcal antimicrobial resistance in the Western Pacific Region. WHO 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259282>
- 6 European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – Results summary 2017. Stockholm: ECDC 2019.
- 7 European Centre for Disease Prevention and Control. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom and Australia – 7 May 2018. Stockholm: ECDC 2018.
- 8 Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Seurantatiedot. www.finres.fi
- 9 Fifer H, Natarajan U, Jones L ym. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhea. N Engl J Med 2016;374:2504–6.

Resistentit tippurikannat ovat haaste hoidolle

- Tippurin hoito perustuu ensisijaisesti tippurikannan herkkyysmäärittämiseen.
- Jos tietoa herkkyydestä ei ole käytettävissä, potilaalle annetaan keftiaksoni- ja atsitromysiinilääkitys.
- Suomesta ei ole eristetty yhtään keftiaksonille resistenttiä tippurikantaa vuosina 2008–18, mutta ne ovat suhteellisen yleisiä varsinkin Aasiassa.
- Maailmalla on raportoitu molemmille ensilinjan lääkkeille eli keftiaksonille ja atsitromysiinille resistenttien tippurikantojen aiheuttamia infektioita ja hoitojen epäonnistumisia.

Tippuri (*Neisseria gonorrhoeae*) on aina kehittänyt resistenssin kaikkia sen aiheuttamien infektioiden hoidossa käytettyjä mikrobilääkkeitä kohtaan. Tämä koskee niin sulfonamideja, penisilliinejä, kapeakirjoisia kefalosporiineja, tetrasykliinejä, makrolideja kuin fluorokinoloneja.

Ensilinjan lääkkeitä käytännössä vain kolmannen polven kefalosporiinit ovat säilyttäneet tehonsa laajasti. Muilla lääkkeillä resistenssi on hyvin yleistä ja laajalle levinnyttä, eikä niitä suositella käytettäväksi empiirisessä hoidossa. Useista maista on vastikään löydetty myös keftiaksonille resistenttejä kantoja.

Seuraavassa tarkastellaan lähemmin tippurin hoidossa nyt suositeltujen ensilinjan lääkkeiden – keftiaksonin ja atsitromysiinin – resistenssitilannetta ja kuvataan tiiviisti, mitä tippurin hoidossa tulisi huomioida.

Tartunnat

Tippuritartunnat ovat lisääntyneet Suomessa muutaman viime vuoden aikana. Vuonna 2019 Tartuntatautirekisteriin ilmoitettiin 605 tartuntaa, joista 79 % oli miehillä (1). Tartunnat ovat lisääntyneet erityisesti miesten välisessä seksissä ja nuorilla aikuisilla.

Yli puolet tartunnoista saadaan nykyään kotimaasta, mutta tartunnan alkuperä voi olla ulkomailla. Myös tippurin kliininen kuva on muuttunut, ja oireettomuus on yleistä (2).

Tippurin seulontatutkimuksena käytetään alkuvirtsasta tai vanupuikolla emättimestä, nielusta tai peräsuolesta otettua nukleinihapon osoitustestiä (CtGcNhO), joka tunnistaa myös klamydian. Menetelmällä ei voida määrittää gonokokin mikrobilääkeherkyyttä.

Jos seulontanäyte on positiivinen, potilaasta otetaan ennen hoidon aloitusta vanupuikolla

viljelynäyte (Gc-vi) kaikista positiivisiksi osoitettavista näytteenottoaikoista (3). Jos oireet viittaavat selvästi tippuriin, viljelynäyte kannattaa ottaa heti, eli yhtä aikaa nukleinihapon osoitustestin kanssa.

Resistenssitilanne

WHO-GASP-ohjelman (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) vuoden 2014 resistenssitietojen perusteella 45 maasta 23 raportoi kefalosporiineille resistentteistä tippurikannoista (4). WHO:n mukaan jopa 16–30 % Japanissa ja Koreassa, 5–16 % Kiinassa ja yli 5 % Hongkongissa, Mongoliassa, Intiassa ja Indonesiassa eristetyistä tippurikannoista on keftiaksonille resistenttejä tai herkkyydeltään heikentyneitä (4,5).

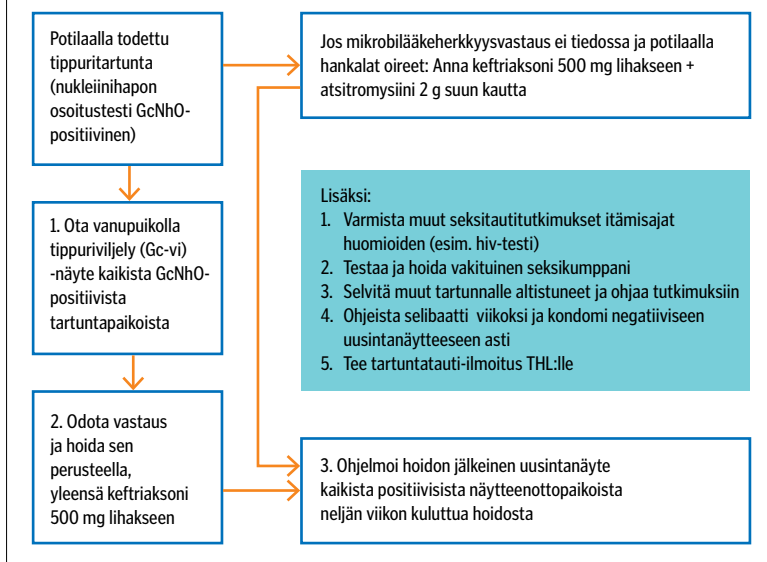
Euroopan alueella EURO-GASP-seurannassa ei vuosina 2017 eikä 2016 todettu yhtään keftiaksonille resistenttiä tippurikantaa. Aiempina vuosina tällaisia kantoja on todettu yksittäisiä (v. 2015 yksi, v. 2014 viisi, v. 2013 seitsemän) (6). Myös Argentiina, Bolivia, Yhdysvallat, Kanada, Pakistan ja Australia ovat raportoineet yksittäisistä keftiaksonille resistentteistä kannoista (7).

WHO-GASP:n vuonna 2014 keräämien resistenssitietojen perusteella seurannassa mukana olleista 45 maasta 35 raportoi atsitromysiinille resistentteistä tippurikannoista ja 13 valtiota raportoi, että yli 5 % kannoista oli resistenttejä (4). Japani ja Kiina ovat raportoineet atsitromysiini-resistenssistä varsin suuria lukuja (16–30 %). Australiassa resistenssi on luokkaa 2–3 %.

Vuoden 2017 EURO-GASP-seurannan tulosten perusteella 7,5 % tippurikannoista oli atsitromysiinille resistenttejä. Vahvasti resistenttejä kantoja (HLAziR, minimum inhibitory concentration eli MIC \geq 256 mg/l) löytyi seitsemän:

KUVIO 1.

Toimi näin, jos potilaalla on todettu tippuritartunta



- 10 Eyre DW, Town K, Street T ym. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Euro Surveill* 2019;24.
- 11 Poncin T, Merimeche M, Braille A ym. Two cases of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* related to travel in south-eastern Asia, France, June 2019. *Euro Surveill* 2019;24.
- 12 Bignell C, Unemo M; IUSTI Europe. 2012 European Guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85–92.
- 13 Unemo M, Workowski K. Dual antimicrobial therapy for gonorrhoea: what is the role of azithromycin? *Lancet Infect Dis* 2018;8:486–8.
- 14 Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea – the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis* 2015;15:364.

ENGLISH SUMMARY
www.laakarilehti.fi/
english
Resistant *N. gonorrhoeae* strains challenging to treat

yksi Suomesta, kolme Norjasta, kaksi Britannista ja yksi Portugalista. Mukana olevista 27 maasta 23 raportoi resistentteistä kannoista. Euroopassa atsitromysiiniresistenssi on pysynyt 7–8 %:ssa vuodesta 2014 lähtien ja HLAziR-kannat ovat olleet harvinaisia (6).

Suomesta ei ole eristetty yhtään keftiaksonille resistenttiä tippurikantaa vuosina 2008–18. Myös keftiaksonille kliinisesti herkkien mutta villityypistä poikkeavien tippurikantojen määrä on varsin pieni (1,7 % v. 2018) (8). Atsitromysiinille resistenttejä kantoja oli 3,8 % vuonna 2017, ja niistä yksi oli vahvasti resistentti (6).

Erittäin resistentit kannat

Vuonna 2014 todettiin ensimmäinen molemmille ensilinjan lääkkeille resistentin tippurin aiheuttama infektio, jonka hoito epäonnistui, vaikka sekä keftiaksonin että atsitromysiinin MIC-arvot olivat varsin pienet (0,25 mg/l ja 1 mg/l) (9).

Maaliskuussa 2018 Britannian terveysturvaviranomaiset raportoivat tippurikannasta, joka oli resistentti keftiaksonille (MIC 0,5 mg/l) ja vahvasti resistentti atsitromysiinille (MIC > 256 mg/l). Hieman myöhemmin Australia raportoi kahdesta vastaavanlaisesta tippurikannasta (7). Tapauksilla ei ollut epidemiologista yhteyttä.

Sittemmin sekä Britannia (10) että Ranska (11) ovat raportoineet uusista molemmille ensilinjan lääkkeille herkkydeltään heikentyneiden tippurikantojen aiheuttamista infektioista. Osalla edellä kuvatuista tapauksista oli epidemiologinen yhteys Aasiaan. Koska keftiaksoniresistenssi ja myös atsitromysiiniresistenssi on varsin yleistä etenkin Aasiassa, on todennäköistä, että tällaisia molemmille ensilinjan lääkkeille resistenttejä tippurikantoja löydetään lisää.

Hoito

Kansainvälisten hoitosuositusten mukainen hoito perustuu ensisijaisesti tippurikannan herkkyysmäärittelyyn. Oireisen potilaan hoito joudutaan aloittamaan usein heti viljelynäytteen ottamisen jälkeen (kuvio 1), joten hoidon asianmukaisuus voidaan tarkistaa muutaman päivän kuluttua.

Keftiaksoni on ensisijainen hoitovaihtoehto (500 mg lihakseen), jos kanta on herkkä sille. Jos tietoa herkkydestä ei ole käytettävissä, potilaalle annetaan keftiaksoni 500 mg (lihakseen) sekä atsitromysiini 2 g (suun kautta) kerta-annoksena (12). Allergisille potilaille voidaan keftiaksonin tilalla käyttää gentamysiiniä 240 mg (lihakseen) sekä atsitromysiiniä 2 g. Jos kanta on herkkä, voidaan poikkeustapauksissa käyttää myös siprofloksasiinia 500 mg (suun kautta) kerta-annoksena.

Tippuripotilaalta on ehdottomasti otettava seurantanäyte hoidon jälkeen, jotta hoidon mahdollinen epäonnistuminen havaittaisiin varhain. Uusintanäyte nukleiinihapon osoitustestillä otetaan neljän viikon kuluttua hoidosta. Tartunnan jäljitys on erityisen tärkeää, jotta oireettomatkin seksikumppanit puolen vuoden ajalta saadaan tutkittua ja hoidettua.

Jos hoitosuosituksen mukainen hoito epäonnistuu tai tippurikanta on herkkyystestausten perusteella resistentti ensilinjan lääkkeille, erityisesti keftiaksonille, on hoito suunniteltava huolellisesti huomioiden tartuntakohdat ja tippurikannan kaikki mikrobilääkeherkkyystulokset. Maailmalla on meneillään lukuisia tutkimuksia, joissa tippurin hoitoon pyritään löytämään uusia mikrobilääkevaihtoehtoja (13,14). ●

SIDONNAISUUDET

Jari Jalava: THL:n asettaman mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallisen asiantuntijaryhmän puheenjohtaja.
Eija Hiltunen-Back: Ei sidonnaisuuksia.

JARI JALAVA

Docent, Chief Specialist
Finnish Institute for Health and
Welfare, Infectious Disease
Control and Vaccination

EIJA HILTUNEN-BACK

Resistant *N. gonorrhoeae* strains challenging to treat

Treatment of gonorrhoea should first and foremost be based on susceptibility information on the *Neisseria gonorrhoeae* strain. The recommended empirical treatment of gonorrhoea is dual therapy with ceftriaxone and azithromycin. Based on the national antimicrobial resistance surveillance, no ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* strains were isolated in Finland during 2008–2018. Especially in Asia, ceftriaxone resistance is rather common. There are reports of treatment failures of dual antimicrobial (ceftriaxone and azithromycin) therapy of gonorrhoea infections.